

ペプチド性薬物の *in vivo* 経皮吸収に対する低周波数超音波の促進特性○上田秀雄¹、川田真美子¹、佃 慶一¹、木村聡一郎¹、森本雍憲^{1,2}(1城西大学薬学部、²TTS 技術研究所)

【目的】

ソノフォレシスは、薬物の皮膚透過性を改善できる超音波 (US) を利用した物理的促進法として知られ、特に低周波数ソノフォレシスはペプチド性薬物の皮膚透過促進に有用であることが示されている。我々は日本薬学会第 127 年会において、US は血管透過性に有意な影響を与えることなく、250 kDa までの水溶性高分子の皮膚への移行過程を促進させ、また、薬物の血管透過性に対して分子量 10 kDa 以上で顕著に低下し、皮膚へ移行した薬物の全身移行性と局所貯留性の比率は分子量に依存することを報告した。そこで、今回全身あるいは局所適用が期待されるペプチド医薬品であるインスリン (～6 kDa) とヒト塩基性繊維芽細胞増殖因子 (bFGF, ～17 kDa) を用いて、ソノフォレシスの特性を検証し、その有用性を検討することとした。

【実験方法】

ウレタン麻酔下、ヘアレスラット腹部皮膚に 32℃の水を循環させたガラスセル (容量 10 mL) を装着し、4～250 kDa の FD (2.5 mg/mL)、インスリン (10 U/ml) または bFGF (2.5×10^{-3} mg/ml) を適用した。US 照射条件は 41 kHz、120 mW/cm²、10 分間とした。カニューレーションした大腿静脈より経時的に採血し、6 時間までの血漿中薬物濃度 (Cp) を測定した。また、実験終了時に皮膚を採取し皮膚中薬物量を測定した。ポジティブコントロールとして皮内投与実験を行い、US の効果と比較した。FD 類は、蛍光光度法、bFGF は ELISA 法により定量した。インスリンは血中グルコース濃度をムロターゼ・GOD 法により測定し、インスリン全身送達量の指標とした。

【結果・考察】

皮膚に適用した薬物の全身循環系への吸収過程を皮膚への移行過程および皮膚から血管への吸収過程に分け US の効果を評価したところ、US による薬物皮膚移行性は 4 kDa と 10 kDa の間で大きく低下し、一方、皮膚に移行した薬物の全身移行は分子量 10 kDa 以上で低下することが明らかとなった。約 17 kDa の bFGF (2.5×10^{-3} mg/ml) を適用し US を照射したとき、照射直後の皮膚中 bFGF 量は、 2.26 ± 0.87 ng/cm² であり、内因性レベルの約 11 倍だった。一方、US 照射後の血漿中 bFGF レベルの有意な増大は認められなかった。インスリン溶液 (10 U/ml) を皮膚に適用し US 照射した時、照射時間 5 および 10 分間で、照射時間依存的な血漿中グルコース濃度の低下が認められた。10 分間の US 照射で認められたグルコース濃度低下作用は、1 U のインスリンをラットに皮内投与したときのそれとほぼ同等だった。以上の結果より、低周波数ソノフォレシスは、おおよそ 10 kDa までの薬物に対しては全身送達、それ以上の比較的分子サイズの大きな薬物に対しては局所作用を期待した薬物送達が可能であることが明らかとなり、ペプチド性薬物に対する注射に代わる投与方法として利用できるものと考えられる。